

ANNÉE 1931

THESE

N° 179

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

PIERRE VOIZOT

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 6 Octobre 1905, à Pouilly-en-Auxois (Côte-d'Or)

L'Opothérapie Hépatique Injectable

DANS LE TRAITEMENT

DES ANÉMIES GRAVES

Président : M. LÉPER, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1931

THESE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

LE DOYEN. . . . M. BALTHAZARD.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GRÉGOIRE.
Physiologie.	BINET.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	CLERC.
Pathologie chirurgicale.	LENORMANT.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	LÆPER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZAR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.	RATHERY.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie.	M. VILLARET.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.	NCBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophthalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire.	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Neurologie et psychiatrie.	LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
AUBERTIN.	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri).	Pathologie médicale.	LEMAITRE.	Oto-rhino-laryngologie.
BROCQ.	Pathologie chirurgicale.	LEVEUF.	Pathologie chirurgie.
BRULÉ.	Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI.	Neuro-psychiatrie.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.	LIAN.	Pathologie médicale.
CATHALA.	Pathologie médicale.	MILLOT	Histologie.
CHABROL.	Pathologie médicale.	MONDOR.	Pathologie chirurgie.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	MOREAU	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.	MOULONGUET.	Pathologie chirurgie.
DOGNON.	Physique.	MOURE.	Pathologie chirurgie.
DONZELOT	Pathologie médicale.	MULON.	Histologie.
ÉCALLE	Obstétrique.	N.	Physiologie.
FEY	Urologie.	OBERLING.	Anatomie pathologique.
GARNIER.	Pathologie expérimentale.	OLIVIER	Anatomie.
GASTINEL.	Bactériologie.	PIÉDELIÈVRE.	Médecine légale.
GATELLIER.	Pathologie chirurgicale.	PORTES.	Obstétrique.
GIROUD.	Histologie.	QUÉNU.	Pathologie chirurgicale.
HARVIER.	Pathologie médicale.	RICHET.	Physiologie.
HAZARD.	Pharmacologie.	SAUNIÉ.	Chimie biologique.
HOVELACQUE.	Anatomie.	SÉZARY.	Dermatologie et syphiligraphie.
HUTINEL.	Pathologie médicale.	VALLERY-RADOT	
HUGUENIN.	Anatomie pathologique.	(Pasteur).	Pathologie médicale.
JOANNON.	Hygiène.	VAUDESCAL.	Obstétrique.
		VELTER.	Ophthalmologie.
		VERNE.	Histologie.
		VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
BUSQUET.	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
GUÉNIOT.	Obstétrique.	RETTERRER.	Histologie.
LEQUEUX.	Obstétrique.	ZIMMERN	Physique.
LEROUX.	Anatom. patologique.		

A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LOEPER

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE A LA FACULTÉ

MÉDECIN DE L'HOPITAL DE LA PITIÉ

*Que nous tenons à remercier du très
grand honneur qu'il nous a fait en
acceptant la présidence de cette
thèse.*

Introduction

L'origine de la méthode de Whipple remonte aux recherches expérimentales de G. H. Whipple et Pobscheit-Robbins qui, en 1920, étudièrent l'action des régimes et de certains médicaments sur des chiens rendus anémiques par saignée.

Ces auteurs observèrent que, parmi les aliments ingérés, le foie de bœuf (ou de veau) se montrait remarquablement actif sur la régénération de l'hémoglobine.

Minot et Murphy reprenant ces travaux en 1926, étudièrent chez l'homme l'action du foie cru et des régimes dans le traitement des anémies (1).

Les résultats furent très encourageants, et la méthode, essayée avec succès par nombre d'auteurs, se répandit rapidement. Cependant la méthode de Whipple nécessitant l'ingestion quotidienne de doses élevées de foie cru se heurta rapidement à des

(1) Les auteurs Italiens ont revendiqué récemment la paternité de l'hépatothérapie; il semble bien cependant que ce soit à la faveur des travaux américains que cette thérapeutique s'est répandue et a été universellement adoptée. D'ailleurs, dès 1904, le Professeur Perrin, de Nancy, avait signalé l'action du foie sur l'anémie des cirrhotiques.

difficultés d'absorption, à des intolérances digestives.

Nous ne reviendrons pas sur les modes de présentation que l'on conseilla alors (1). De ces difficultés à absorption est née la fabrication des extraits hépatiques.

Il existe des extraits secs, qui ont l'inconvénient de s'altérer au bout d'un certain temps, des extraits glycerinés, enfin des extraits purifiés que nous allons étudier.

Cohn et Minot recherchant la nature de la substance active du foie, remarquèrent que les constituants protéiniques, lipoïdiques et carbo-hydratés, pouvaient être éliminés sans diminuer l'activité du principe. Ils préparèrent ainsi un extrait purifié, désalbuminé, délipoïdé, hydro-soluble, précipitable par l'alcool, insoluble dans l'éther.

Des extraits semblables furent préparés en France qui furent expérimentés avec succès dans les anémies graves.

Les propriétés de l'extrait de Cohn et Minot permirent de le préparer sous la forme injectable.

Ce sont des extraits semblables que nous avons expérimentés dans différents cas d'anémie et qui par leur activité nous paraissent présenter des indications intéressantes.

(1) Sandwiches au beurre d'anchois, foie haché et bouilli, etc.; on administra également le foie en lavements.

Depuis le premier travail de MM. Aubertin et Voillemin, différents cas ont été publiés en particulier par MM. Achard et Hamburger. De plus nombreux cas ont été traités par cette méthode, par M. Aubertin, tous n'ont pas donné de résultats très favorables, ce qui se conçoit étant donné que seuls des malades particulièrement résistants, ont été soumis à cette thérapeutique.

Nous rapportons ici un certain nombre d'observations suivies personnellement dans son service.

Ajoutons que dans la littérature américaine, si riche pourtant en travaux sur l'hépatothérapie, nous n'avons pas trouvé d'étude sur ce sujet. En Allemagne, des extraits injectables auraient été employés dans le service de Umber sans résultats bien nets.

A la suite de nos observations, nous donnons la préparation des extraits et leur posologie. Nous insistons sur leurs indications particulières ; enfin, nous rappelons les modifications sanguines que provoque l'hépatothérapie.

CHAPITRE I

Observations cliniques

OBSERVATION I

M. G..., Eugène, 54 ans, garçon de restaurant, fut présenté, par MM. Aubertin et Voillemin, à la Société Médicale des hôpitaux le 9 mai 1930.

Depuis cette publication, le malade est venu régulièrement à la consultation du D^r Aubertin où nous avons pu compléter son observation.

M. G... E. est entré à la Pitié, le 13 mars 1930, pour un syndrome anémique ayant débuté 2 mois auparavant, s'accompagnant de vomissements répétés et d'une anorexie marquée.

A l'examen, on note une pâleur extrême, le foie, la rate sont normaux, l'auscultation du cœur décèle un souffle systolique méso-cardiaque. La tension artérielle est à 16-6 (Vaquez). Il n'y a ni œdèmes ni hémorragies.

Dans ses antécédents on note la syphilis contractée à l'âge de 26 ans, traitée uniquement par des préparations mercurielles administrées « per os ».

Actuellement, la réaction sérologique est négative.

Un examen de sang montre le 13 mars :

G. R.	1.060.000
Hémoglobine	40 %
Valeur globulaire	1,42
G. B.	15.000

Avec la formule suivante :

Polynucléaires neutrophiles	46,5
Polynucléaires éosinophiles	1,5
Polynucléaires basophiles	0,5
Lymphocytes	22
Mononucléaires	27
Monocytes	1
Myélocytes neutrophiles	0,5
Cellules de Turck	1

Anisocytose, mégaloctose, polychromatophilie. On trouve 6 normoblastes, 1 mégaloblaste pour 400 leucocytes.

On porte le diagnostic d'anémie pernicieuse cryptogénétique et on institue le traitement par la méthode de Whipple : 200 gr. de foie de veau cru par jour. Ce traitement n'est pas toléré, le malade vomit le foie et toute alimentation ; de plus, la diarrhée apparaît et le poids baisse de 3 kg. 500.

Devant cette intolérance absolue, on cesse le foie cru et on commence, le 18 mars, les injections d'extrait hépatique à la dose de 1 à 6 ampoules par jour (en une seule injection) (1).

La suspension du foie a pour effet immédiat de faire disparaître les vomissements et la diarrhée.

L'état général s'améliore nettement, l'anorexie s'atté-

(1) Extrait préparé par M. A. Rolland.

nue, la dyspnée d'effort disparaît et le 22 mars, soit après 5 jours de traitement un examen de sang montre :

Globules rouges	1.905.000
Hémoglobine	55 %
Globules blancs	6.000
Valeur globulaire	1,18

Soit une augmentation de 900.000 globules rouges.

Le 2 avril, le malade a repris 3 kg., une numération globulaire donne :

Globules rouges	1.960.000
Hémoglobine	60 %
Globules blancs	3.900
Valeur globulaire	1,26

On continue les injections d'extrait jusqu'au 16 avril (6 ampoules de 2 cc., soit en tout 162 ampoules).

A cette date, malgré une grosse amélioration des signes fonctionnels et généraux, un examen de sang montre :

Globules rouges	1.926.000
Hémoglobine	60 %
Globules blancs	5.700
Valeur globulaire	1,25

On remplace alors l'extrait hépathique injectable par l'ingestion quotidienne de foie cru qui, cette fois est *bien toléré* et ne provoque ni diarrhée ni vomissements.

Le 23 avril on note :

Globules rouges	2.625.000
Hémoglobine	70 %
Globules blancs	3.300
Valeur globulaire	1,12

Le malade quitte l'hôpital et continue chez lui son traitement.

Le malade, revu le 7 mai, se considère comme guéri, la coloration des téguments est normale, l'asthénie a disparu, l'appétit est excellent.

La numération montre :

Globules rouges	4.360.000
Globules blancs	3.600
Hémoglobine	75 %
Valeur globulaire	0,78

Avec le pourcentage :

Polynucléaires neutrophiles	38,5
Polynucléaires éosinophiles	5,5
Polynucléaires basophiles	2
Moyens mono.	37,5
Lymphocytes	8,5
Grands mono.	8

Absence de myélocytes et d'hématies nucléées.

« En résumé, concluent MM. Aubertin et Voillemin, dans leur communication, les injections d'extrait hépatique sont bien tolérées et ne semblent comporter aucun inconvénient. Elles provoquent une rénovation globulaire qui, même à une dose quotidienne correspondant à 360 gr. de foie frais, semble moins intense et moins complète que celle que provoque l'ingestion de foie cru, mais leur utilité peut être considérable chez les malades qui ne tolèrent pas le foie frais ».

Depuis, nous avons revu ce malade à la consultation du Docteur Aubertin. Sa santé est excellente, il a repris son travail, assez pénible, d'employé dans un grand restaurant parisien.

Il fait des cures fréquentes de foie de veau frais. Voici d'ailleurs les différents examens de sang qui furent pratiqués depuis son départ du service.

Le 30 mai 1930 :

Globules rouges	4.580.000
Hémoglobine	85 %
Globules blancs	5.400
Valeur globulaire	0,81
Polynucléaires neutrophiles	42
Polynucléaires éosinophiles	20
Moyens mononucléaires	26
Grands mononucléaires	6
Lymphocytes	6

Remarquons que cette éosinophilie à 20 % est une des plus forte qui ait été signalée.

Le 11 juillet 1930 :

Hémoglobine	85 %
Globules rouges	5.340.000
Globules blancs	6.000
Valeur globulaire	1,37

Le malade part en vacances et suit son traitement hépatique de façon très irrégulière.

Le 3 octobre il revient consulter et on note une rechute assez marquée de l'anémie :

Globules rouges	2.700.000
Globules blancs	5.000
Hémoglobine	75 %
Valeur globulaire	1,37

La formule est :

Polynucléaires neutrophiles	50
Polynucléaires éosinophiles	3
Moyens mono	38

Grands mono	2
Lymphocytes	7
Anisocytose	
Poikilocytose	
Anisochromie.	

On prescrit l'ingestion quotidienne de foie.

Le 7 novembre, on note une amélioration nette :

Globules rouges	3.110.000
Globules blancs	6.450
Hémoglobine	80 %
Valeur globulaire	1,25

Enfin le 5 décembre 1930, la formule est redevenue normale :

Globules rouges	4.920.000
Hémoglobine	85 %
Globules blancs	6.450
Valeur globulaire	0,87

Le malade travaille et a toutes les apparences de la bonne santé.

En somme, nous voyons que ce malade a été très rapidement amélioré par l'injection d'extrait de foie *comme traitement unique* et par la suite, grâce à cette amélioration a pu tolérer le traitement classique par injection, qui actuellement suffit à le maintenir dans un état satisfaisant.

OBSERVATION II

MM. Achard et Hamburger ont présenté également l'observation d'un malade traité au cours d'une récurrence d'anémie pernicieuse, par des injections d'extrait hépa-

tique et nettement amélioré par cette seule thérapeutique.

Il s'agissait d'un malade de 53 ans, hospitalisé une première fois à l'hôpital Cochin, le 13 septembre 1928. On fit le diagnostic d'anémie grave cryptogénétique ; le nombre des G. R. était de 760.000.

On donna au malade 200 gr. par jour de foie de veau cru et malgré une congestion pulmonaire ayant nécessité l'interruption momentanée du traitement, l'état du malade s'améliora et le 13 décembre, soit 2 mois après son admission, un examen montra :

Globules rouges	3.020.000
Globules blancs	2.800

Le 25 janvier 1929, on comptait 4.100.000 globules rouges. Il reprit alors son travail, continuant à prendre 3 fois par semaine, 150 gr. de foie de veau.

En mars 1930, la faiblesse, les bourdonnements d'oreilles, les œdèmes malléolaires réapparaissent ; l'existence d'anorexie obligent le malade à remplacer le foie cru par un extrait hépatique buvable ; celui-ci absorbé pendant 20 jours resta sans action.

Le 16 mai, le malade entre pour la seconde fois à l'Hôpital Cochin dans le service du Professeur Achard.

La pâleur est extrême ; la fatigue, l'asthénie l'empêchent de répondre avec précision à l'interrogatoire. On constate à l'examen, des œdèmes des jambes, un scuffle extra-cardiaque, un pouls rapide et une température à 38°.

Le poids est de 83 kg. 300, l'urée sanguine à 0 gr. 37 par litre.

Un examen de sang montre :

Globules rouges	840.000
Hémoglobine	25 %
Globules blancs	2.200
Polynucléaires neutrophiles	24 %
Moyens mononucléaires	40
Grands mononucléaires	6
Lymphocytes	26
Cellules nucléées	2

Anisocytose, poïkilocytose, hématies nucléées : 4 %.

On confirme le diagnostic d'anémie grave cryptogénétique. Les réactions de Meyer et la recherche des parasites, dans les selles restent négatives.

On fait à ce moment des injections intra-musculaires d'extrait hépatique, telles que 0 gr. 018 correspondant à 60 gr. de foie frais et on injecte une dose équivalant à 450 gr. d'organe frais.

Le 31 mai, on note :

Globules rouges	2.060.000
Globules blancs	8.600.

En 15 jours, le nombre des globules rouges a augmenté de 1.220.000.

A ce moment le malade qui, dès le début accusait une vive douleur aux points d'injections présente au niveau d'une piqûre une zone inflammatoire qui évolue vers la suppuration. Accès fébrile à 40°, le taux des globules rouges descend à 1.900.000, les globules blancs montent à 29.000. Le pus est évacué, la température tombe, on continue le traitement par les extraits hépatiques per os.

Le 7 juin on trouve 70 % d'hémoglobine, 2.140.000 globules rouges, 6.000 globules blancs et quelques réticulocytes. Par la suite le taux des globules rouges aug-

mente progressivement et le 3 juillet un examen montre :

Globules rouges	3.480.000
Globules blancs	8.400

Le malade sort du service, prend chez lui un extrait hépatique et du foie cru trois fois par semaine.

Le 5 août, l'amélioration persistant, le malade veut reprendre son travail.

« D'après cette observation, remarquent MM. Achard et Hamburger, on peut constater que, par voie intra-musculaire c'est en 16 jours que le chiffre des globules rouges est passé de 800.000 à 2.060.000, tandis que, lors de la première atteinte, traitée par voie buccale, il fallut 38 jours pour passer de 760.000 à 2.200.000 globules rouges. Ces chiffres ne peuvent être qu'une comparaison, car il est avéré que la récurrence d'anémie pernicieuse est plus résistante au traitement que la première atteinte ».

« Il résulte de ces faits, disent ces auteurs, que par la voie intra-musculaire, l'opothérapie est active très rapidement. Ce procédé permet d'injecter une dose d'extrait correspondant à un poids initial de foie de veau vraiment considérable. Il n'est guère possible de faire ingérer une quantité analogue d'organe frais. Telle est peut-être une des raisons de l'efficacité de ces injections et de la rapidité avec laquelle le taux des globules rouges remonte. Peut-être aussi le produit actif dans ces extraits, dont la nature chimique ou l'élément vraiment actif reste encore indéterminé, s'absorbe-t-il plus rapidement que s'il était introduit par la voie digestive où il risque toujours d'être modifié ou inactivé en partie ».

OBSERVATION III

Mme B... Marie, 61 ans.

Le début de cette observation fut publiée à la Société Médicale des Hôpitaux le 18 mai 1928 par MM. Aubertin et M. Poumailloux, comme un exemple d'effet thérapeutique rapide par ingestion de foie seule sans transfusion ni insuline.

Nous résumons rapidement le début de cette observation.

Cette malade était venue à la consultation de la Pitié le 7 février 1928, pour un ensemble de manifestations existant depuis plusieurs années et survenant par période. C'étaient surtout des troubles digestifs : anorexie, douleurs épigastriques, vomissements alimentaires et bilieux, mais jamais hémorragiques ; alternatives de diarrhée et de constipation.

Cette malade présentait également des troubles de l'état général : fatigue, dyspnée d'effort, lipothymie.

A l'examen, on fut frappé par le teint pâle, cireux de la malade. On trouve au cœur un souffle systolique méso-cardiaque, la tension artérielle est à 11,5-6 (— Vaquez). La rate, légèrement hypertrophiée, était percutable sur cinq travers de doigt, il n'y avait pas d'adénopathies. Pas de signes objectifs du côté de l'appareil digestif. Un examen radioscopique pratiqué ultérieurement montra d'ailleurs un transit normal sans points douloureux, ni déformations nettes ; seulement une ptose de l'estomac et du côlon transverse.

Un examen hématologique confirma le diagnostic d'anémie et montra :

Globules rouges	1.310.000
Globules blancs	7.200
Hémoglobine	45 %
Valeur globulaire	1,71

Avec le pourcentage suivant :

Polynucléaires neutrophiles	53,25
Polynucléaires éosinophiles	3
Mast. leucocytes	0,25
Moyens mononucléaires	29,75
Grands mononucléaires	2,50
Lymphocytes	10,25
Myélocytes neutrophiles	0,50
Méta-myélo-neutrophiles	0,25

Petits myéloblastes protoplasma basophiles 0,25.

En outre : anisocytose, anisochromie poikilocytose, polychromatophilie. On note 0,75 normoblaste et 0,75 mégalo-blaste pour 100 leucocytes numérés.

Au total, il s'agissait d'une anémie grave cryptogénétique avec symptômes de régénération sanguine.

La malade fut mise aussitôt au traitement hépatique, mais se traitant de façon irrégulière, on lui conseilla d'entrer à l'hôpital.

Pendant 3 jours elle prit un tube journalier de poudre de foie, mais préférant le foie frais elle en absorba sans difficulté 150, puis 200 gr. par jour.

Aucun autre traitement ne fut appliqué, elle prit l'alimentation normale de l'hôpital.

Or, les numérations montrèrent une progression régulière et continue que nous rappelons dans le tableau suivant :

Le 7 février 1928	Hémoglobine	45 0/0	GR	1310.000	GB	7.200	Val. glob.	1,1
Le 23 février 1928	—	50 0/0	—	2480.000	—	6.300	—	1
Le 5 mars 1928	—	70 0/0	—	2840 000	—	6 200	—	1 2
Le 13 mars 1928	—	75 0/0	—	3670 000	—	7.200	—	1,01
Le 27 mars 1928	—	80 0 0	—	3870.000	—	3 600	—	
Le 17 avril 1918	—	85 0 0	—	4390 000	—	5.700	—	0,95
Le 30 avril 1928	—	90 0,0	—	4780.000	—	2.000	—	0,94

En même temps, l'anioctose, la poïkilocytose diminuèrent progressivement.

Les signes fonctionnels et généraux s'améliorèrent rapidement.

Les téguments avaient repris leur coloration normale, la dyspnée d'effort, les vertiges avaient disparu et on n'entendait plus le souffle anémique.

Pas de modifications nettes de la formule blanche.

La température qui auparavant se maintenait aux environs de 38°, descendit à 37°; l'asthénie disparut et la malade put reprendre ses occupations.

« Ainsi donc, concluent ces auteurs, par la seule ingestion de foie, nous voyons le chiffre globulaire monter dès le début, puis continuer son ascension régulière, de telle façon qu'en 6 semaines, le chiffre était monté aux environs de 4.000.000 et en 3 mois aux environs de 5.000.000. Parallèlement, l'hémoglobine augmente régulièrement et la valeur globulaire diminue non moins régulièrement, au point de tomber légèrement au-dessous de l'unité ».

Depuis, la malade est revenue périodiquement à la consultation, où nous avons pu par des examens de sang contrôler son amélioration.

Le 21 mai 1928 ; on trouve :

Hémoglobine	90 %
Globules rouges	4.630.000
Globules blancs	6.000
Valeur globulaire	0,99

Le 11 juin 1928 :

Hémoglobine	90 %
Globules rouges	4.840.000
Globules blancs	3.900
Valeur globulaire	0,92

Avec la formule leucocytaire suivante :

Polynucléaires neutrophiles	65
Polynucléaires éosinophile	1
Méta neutro.	4
Lymphocytes	5
Moyens mononucléaires	19
Monocytes	6

Le 15 octobre 1928 :

Hémoglobine	90 %
Globules rouges	3.600.000
Globules blancs	4.500
Valeur globulaire	1,25

Le 7 janvier 1929 :

Hémoglobine	90 %
Globules rouges	4.800.000
Globules blancs	12.000
Valeur globulaire	0,93

Le 3 juin 1929 :

Hémoglobine	90 %
Globules rouges	4.050.000
Globules blancs	5.400
Valeur globulaire	0,99

Le 7 mars 1930 :

Hémoglobine	85 %
Globules rouges	4.430.000
Globules blancs	8.400
Valeur globulaire	0,88

Ainsi pendant 2 ans l'amélioration s'est maintenue, la malade a repris une vie normale, faisant sur notre conseil des cures espacées de foie.

Pendant les mois suivants, la malade interrompt son traitement ; son état s'aggrave subitement et le 16 juin 1930, le médecin traitant de la malade, le D^r Linard, appelle en consultation le Docteur Aubertin qui constate une rechute de l'anémie.

Un examen de sang montre à ce moment :

Hémoglobine	45 %
Globules rouges	1.870.000
Globules blancs	2.100
Valeur globulaire	1,20

On prescrit l'ingestion quotidienne de 200 gr. de foie et on associe l'injection d'extrait polyglandulaire (foie, rein, rate, capsule surrénale).

On fait une série de 10 injections quotidiennes de deux ampoules de cet extrait et la série terminée on le remplace par l'extrait injectable Rolland (2 ampoules par jour).

L'état de la malade s'améliore rapidement, au bout de 6 semaines elle peut venir à la consultation de la Pitié où un examen montre :

Hémoglobine	80 %
Globules rouges	5.090.000
Valeur globulaire	0,78
Globules blancs	9.900

Depuis nous avons revu deux fois la malade, les numérations ont montré la persistance de son amélioration.

Le 13 octobre 1930 :

Hémoglobine	70 %
Globules rouges	3.980.000
Valeur globulaire	0,85
Globules blancs	2.400

Le 1^{er} décembre 1930 :

Hémoglobine	80 %
Globules rouges	4.240.000
Valeur globulaire	0,81
Globules blancs	9.000

Ainsi cette malade anémique fut améliorée rapidement une première fois par l'ingestion seule de foie frais ; ce résultat se maintint pendant 2 ans.

Elle fit au bout de cette période une rechute qui fut traitée par des injections d'extrait polyglandulaire, puis par des injections d'extrait hépatique seul associées à l'ingestion de foie cru. En 6 semaines, alors que l'ingestion de foie seule ne donnait qu'un résultat insignifiant, l'association des injections et de l'ingestion de foie a fait remonter le chiffre globulaire de 1 million 870.000 à 5 millions 090.000.

Par la suite, le chiffre des globules rouges a fléchi un peu à 3.980.000, mais est remonté et l'état de la malade se maintient satisfaisant.

OBSERVATION IV

Mme A... Jeanne, 41 ans, plumassière.

Cette observation concerne une malade de 41 ans, présentant une anémie Biermérienne. Elle a été suivie pendant plus de 10 mois, a fait plusieurs séjours dans le service de notre maître le Docteur Aubertin, à la Pitié et y est encore actuellement en traitement.

Mme A. J... était venue à la consultation du service le 30 avril 1930, pour des troubles divers : faiblesse générale, étourdissements, dyspnée, qui l'avaient obligée de cesser son travail.

Cette malade présentant d'autre part une décoloration marquée des téguments, on pensa à l'existence d'une anémie qui fut confirmée par un examen de sang :

Hématies	1.085.000
Hémoglobine	30 %
Leucocytes	18.300
Valeur globulaire	1,03

La formule leucocytaire montrait :

Polynucléaires neutrophiles	89
Polynucléaires basophiles	2
Lymphocytes	6
Moyens mononucléaires	2
Grands mononucléaires	1

Devant l'intensité de cette anémie, on conseille à la malade d'entrer à l'hôpital, ce qu'elle fait le 5 mai 1930.

À l'examen, la malade présente une décoloration marquée des téguments, des muqueuses, des conjonctives, elle n'a cependant pas maigri.

L'examen des différents organes se montre entièrement négatif.

Le foie et les poumons paraissent normaux ; la rate perceptible sur une hauteur normale, n'est pas palpable ; on ne note pas d'adénopathies.

Rien à la bouche, l'appétit est conservé, les selles sont normales.

Au cœur, on note cependant un souffle systolique méso-cardiaque ayant les caractères d'un souffle anémique ; on perçoit également un souffle jugulaire. La T. A. est à 12,5-6,5 au Vaquez.

La malade est bien réglée, quoique peu abondamment. Il n'existe ni sucre, ni albumine.

Touchers vaginal et rectal négatifs.

Bordet-Wassermann : négatif.

Antécédents :

Rougeole dans l'enfance. Méningite cérébro-spinale à 32 ans, pour laquelle elle fut soignée à Lariboisière.

Réglée à 11 ans. Mariée à 19 ans.

Deux enfants, l'une morte à 6 mois de convulsions et un fils de 20 ans actuellement bien portant ; son mari est bien portant.

Cette malade n'a jamais quitté la France.

Au total, on est en présence d'une malade qui présente une anémie grave avec 1 million d'hématies, chez laquelle l'examen reste entièrement négatif.

Les examens ultérieurs ne donnant pas plus de renseignements étiologiques on fut obligé d'admettre l'existence d'une *anémie grave cryptogénétique* du type *anémie de Biermer*.

Le 6 mai 1930 la malade est mise d'emblée au traitement hépatique par injection intra-musculaire de 2, 4, puis 6 ampoules d'extrait (1).

Le taux des hématies restant sensiblement le même, on pratique le 16 mai une transfusion sanguine et on remplace l'extrait injectable par 200 gr. de foie de veau cru.

Le nombre des globules rouges remonte en cinq jours à 1 million 500.000.

Le 24 mai le traitement hépatique est remplacé par des injections quotidiennes d'une préparation contenant des acides aminés (tryptophane et histidine), les globules rouges tombent à 1 million 075.000.

La malade quitte le service le 5 juin et prend régulièrement chez elle 150 gr. de foie de veau.

On lui fait à cette époque, à l'hôpital Beaujon, un examen de liquide gastrique qui ne révéla rien d'anormal.

(1) L'extrait employé ici est préparé par M. A. Rolland ; nous donnons plus loin sa composition.

La malade entre pour la deuxième fois dans le service le 20 juin 1930, présentant un mauvais état général ; son taux d'hématies est à ce moment de 780.000. Elle prend chaque jour 200 gr. de foie de veau cru et on lui fait deux transfusions sanguines de 140 et 200 grammes.

Le 2 juillet, on note :

Globules rouges	1.200.000
Hémoglobine	25 %
Globules blancs	6.000
Valeur globulaire	1,04

Et on remarque en outre de l'anisocytose avec une poikilocytose légère.

Le 22 juillet on trouve :

Globules rouges	1.610.000
Hémoglobine	45 %
Globules blancs	8.700
Valeur globulaire	1,39

La malade quitte le service le 26 juillet.

Elle prend chez elle 150 gr. de foie cru mais elle part au bout de 15 jours à la campagne et ne pouvant se procurer de foie cesse toute ingestion de foie, mais se fait faire des injections quotidiennes de 2 cm³ d'extrait composé (foie, rate, rein, capsule surrénale).

Le 23 septembre, une numération montre 1.370.000 globules rouges; 12.300 globules blancs.

Le 30 septembre elle entre pour la 3^e fois dans le service. On lui donne 200 gr. de foie de veau et on lui fait une transfusion de 300 gr.

Le 9 octobre le nombre des hématies est tombé à 1 million 044.000.

A cette date on prescrit à la malade un *extrait gastrique*, mais le 30 octobre un examen montre 670.000 G. R.,

10 % d'hémoglobine (chiffre le plus bas). Valeur globulaire, 0,61. Globules blancs : 9.600.

A cette date on remet la malade au traitement hépatique, 200 grammes de foie cru et 3 ampoules d'extrait injectable.

On pratique, en outre, quatre transfusions sanguines.

On constate enfin une ascension progressive du nombre des hématies et du taux de l'hémoglobine.

Le 31 décembre, on trouve :

Hémoglobine	50 %
Globules rouges	2.880.000
Valeur globulaire	1,04
Globules blancs	7.500

Du 30 octobre au 31 décembre, le nombre des hématies s'est donc élevé de 2.210.000.

La malade se trouvant améliorée, quitte le service le 31 décembre.

On lui fait chez elle 3 ampoules d'extrait injectable et prend, en outre, 2 ampoules d'extrait buvable (1) correspondant à 250 gr. de foie frais.

Elle peut reprendre chez elle une partie de ses occupations (cuisine, ménage).

Néanmoins, soignée sans doute de façon irrégulière, elle revient consulter dans le service pour faiblesse et dyspnée.

Un examen de sang montre le 29 janvier 1931 :

Globules rouges	1.070.000
Hémoglobine	20 %
Valeur globulaire	0,93
Globules blancs	12.900

Le 6 février elle entre pour la 4^e fois dans le service.

On lui prescrit chaque jour 3 ampoules d'extrait hépa-

(1) Extrait Rolland.

tique injectable et 2 ampoules d'extrait buvable. On lui a fait, en outre, depuis son entrée 4 transfusions sanguines de 250 à 300 gr.

Actuellement :

L'état général s'est amélioré, la malade peut se lever, son appétit est revenu, son poids a augmenté de 4 kg. 800.

Mais les derniers examens de sang ne montrent qu'une amélioration fort lente du syndrome anémique.

Le 11 février 1931 :

Globules rouges	1.260.000
Hémoglobine	30 %
Globules blancs	4.200
Valeur globulaire	1,18

Le 2 mars 1931 :

Globules rouges	1.225.000
Hémoglobine	30 %
Globules blancs	10.650
Valeur globulaire	1,22

Le 19 mars 1931 :

Globules blancs	1.460.000
Hémoglobine	40 %
Globules blancs	7.800
Valeur globulaire	1,4

En résumé il semble que l'on soit en présence d'un syndrome d'anémie hypoplastique avec réaction médullaire faible. Chez cette malade qui ne réagit pas d'emblée au traitement hépatique, l'injection d'acides aminés suivant la technique de Fontès ne donna pas de résultat. Il en fut de même de l'ingestion d'un extrait gastrique. Nous avons obtenu une amélioration notable du syndrome anémique par l'injection et l'ingestion d'extraits de foie

combinés aux transfusions sanguines : en 2 mois, le nombre des globules rouges passa de 670.000 à 2.880.000.

Par la suite, la malade échappant à une surveillance médicale, se soigna de façon irrégulière. Elle est actuellement en traitement pour une rechute de son anémie et malgré une conservation assez bonne de l'état général, la formule sanguine semble peu influencée par l'hépatothérapie par injections intra-musculaires.

OBSERVATION V

A... Jacqueline, née le 9 avril 1929, à Alger. Il s'agit dans ce cas d'une petite malade atteinte vraisemblablement d'*anémie palustre*, soignée à Alger, puis en France, à l'Hôpital des Enfants-Malades et que nous avons eu l'occasion d'observer personnellement à Trousseau, dans le service de notre Maître, le Docteur Papillon (1).

Cette enfant, de parents français, est née à terme ; le poids de naissance est inconnu. Le père serait paludéen ; un enfant, issu d'un premier mariage, est bien portant. La mère, actuellement bien portante, présente une ankylose de l'épaule remontant à l'enfance ; elle a été opérée, il y a 6 ans, pour cholécystite. Il est à noter que l'enfant aurait séjourné en Algérie, dans une région où sévit le paludisme.

Jacqueline A..., nourrie au sein, se développa normalement, présentant toutefois un coryza fréquent. En octobre 1929, à 5 mois, elle commence à présenter des accès fé-

(1) Les renseignements concernant le début de l'affection et le séjour de l'enfant aux Enfants-Malades, nous ont été aimablement communiqués par le Professeur Nobécourt, que nous tenons à assurer ici, de notre respectueuse gratitude.

briles, accompagnés de vomissements, la fièvre persiste 3 ou 4 jours, disparaît un mois pour réapparaître ensuite, sans jamais excéder 4 jours. Dans l'intervalle, l'état de l'enfant s'améliore. Elle est soignée alors à l'Hôpital Mustapha d'Alger, pour « fièvre et anémie » ? L'administration de quinine amène chaque fois une chute des poussées fébriles, sans que le paludisme puisse être incriminé ; les examens de sang pratiqués à plusieurs reprises étant toujours négatifs. La malade eut en outre, 13 frictions mercurielles, 11 injections de sulfarsénol et 3 injections de sang maternel. Une numération globulaire montra :

Globules rouges	3.200.000
Globules blancs	23.000

Amenée à Paris, en mai 1930, l'enfant présente une température à 39°, avec rémissions ne durant que 1 ou 2 jours. Elle est admise à l'Hôpital des Enfants-Malades, le 23 juin 1930, dans le service du Professeur Nobécourt, salle Husson.

On est en présence d'une enfant maigre, avec décoloration marquée des téguments et des muqueuses. Foie, poumons et cœur paraissent normaux ; mais la rate est très hypertrophiée ; nettement palpable, elle déborde les fausses côtes de 5 cm. ; elle est percevable sur une ligne verticale de 9 cm. et 5 cm. sur une ligne horizontale ; sa consistance est ferme, résistante.

On note en outre des ganglions cervicaux, axillaires, inguinaux, quelques signes de rachitisme (bourrelet scapulothoracique, abdomen un peu volumineux).

Poids : 6 kg. 030.

Taille : 0 m. 65.

Un examen de sang montre :

Globules rouges	2.500.000
Hémoglobine	50 %
Globules blancs	8.000

La formule leucocytaire donne :

Mononucléaires	59 %
Polynucléaires neutrophiles	24
Polynucléaires basophiles	1
Polynucléaires éosinophiles	6
Lymphocytes	5
Formes de transition	3
Cellules de Turk	2

Il existe de l'anisocytose, de la poïkilocytose, de la polychromatophilie et on note des hématies nucléées.

Au total, on est en présence d'un enfant de quatorze mois hypotrophique, ayant une anémie marquée à 2.500.000, une rate très hypertrophiée et des adénopathies généralisées.

Le diagnostic le plus vraisemblable est celui de paludisme, en raison des antécédents, des accès fébriles qui parurent au début être influencés par la quinine. Néanmoins, la recherche des hématozoaires a toujours été négative. Les signes cliniques s'ajoutant à la notion d'un coryza pendant les premiers mois, peuvent également éveiller l'idée d'une hérédo-syphilis. Un examen de sang montra :

Bordet-Wassermann : H 7.

Hecht : légèrement positif.

Mais les divers traitements spécifiques pratiqués en Algérie restèrent sans action. Le syndrome anémique paraissant actuellement dominer l'évolution, la malade est soumise d'emblée au traitement par la méthode de Whipple.

On lui fait ingérer 30 grammes de foie de veau cru par jour. Cette thérapeutique est inactive, au bout de 10 jours, le 3 juillet, le nombre des globules rouges est tombé à 1.080.000, l'hémoglobine à 30 %.

Le 4 juillet, on remplace l'ingestion de foie cru, mal to-

lérée d'ailleurs, par l'ingestion de 2 ampoules d'extrait hépatique infantile et l'injection intra-musculaire de 2 cc. d'extrait (1).

En huit jours, le nombre des globules rouges remonte à 500.000.

Le 12 juillet, on note :

Globules rouges	1.575.000
Hémoglobine	45 %
Valeur globulaire	1,5

La formule leucocytaire est nettement modifiée :

Polynucléaires	37 %
Eosinophiles	2
Moyens mononucléaires	22
Lymphocytes	33
Formes de transition	2
Cellules de Turck	2
Polynucléaires orthobasophiles	1
Myélocytes	1

Et 4 hématies nucléées pour 100 leucocytes numérés.

Le poids a augmenté de 600 gr., l'enfant pèse 6 kg. 680.

Le 14 juillet, on continue l'extrait hépatique buvable (2 ampoules par jour), mais on alterne chaque jour les injections de 1 cc. d'extrait avec des séances de Rayons ultra-violet.

Le 12 août, le nombre des globules rouges atteint 2.161.000.

Le 14 août, l'enfant est emmené par sa mère.

Notons que pendant son séjour aux Enfants-Malades,

(1) Extraits préparés par M. A. Rolland.

ellé n'a fait que 2 poussées de température à 38°, fièvre pouvant être expliquée par une infection rhino-pharyngée.

Son alimentation fut mixte : lait maternel, potages farines lactées.

Le 25 août 1930, la petite, malade entre à l'Hôpital Trousseau, avec sa mère.

On note le même teint anémique, une rate hypertrophiée, nettement palpable, des adénopathies multiples ; la fontanelle est ossifiée ; il existe 12 dents. La température se maintient à 37°.

Le poids est descendu à 6 kg. 100.

La cuti-réaction est négative.

Les réactions de Wassermann et de Hecht sont négatives dans le sang. Néanmoins l'enfant est soumise à un traitement par le sulfarsénol : 10 injections de 1 à 4 cgr. On donne en outre des paquets de protoxalate de fer : 0 gr. 10 par jour.

Le 8 septembre, on prescrit des injections de quinine et on pratique 3 séries de 4 injections de 12 cgr. de quinine.

Le 16 septembre, la recherche des hématozoaires, pratiquée un quart et une demi-heure après une injection sous-cutanée de un demi mgr. d'adrénaline est négative.

Pendant toute cette période, le taux des globules rouges se maintient autour de 2.500.000 ; mais le 24 septembre, tombe à 2.026.000.

Au début d'octobre, on donne à l'enfant une ampoule par jour d'*extrait hépatique infantile buvable* et on pratique 2 injections sous-cutanées de 10 cc. de sang maternel.

Le 27 octobre, le nombre des hématies atteint 2.720.000.

Le poids de l'enfant est de 7 kg. 150.

L'enfant quitte l'Hôpital Trousseau, devant retourner avec sa mère en Algérie.

Nous ne pouvons rien conclure sur la nature de cette

anémie (1). D'ailleurs les traitements étiologiques (quinine ou cures anti-syphilitiques) demeurèrent remarquablement inefficaces. Force fut de recourir au traitement symptomatique qui sembla améliorer la malade.

L'administration de foie cru à la dose quotidienne de 30 gr. fut un échec ; par contre, un bon résultat fut obtenu par l'ingestion combinée à l'injection sous-cutanée d'extrait hépatique : en 6 semaines les globules rouges augmentèrent de 1.100.000. Lors du second séjour à l'hôpital, l'amélioration de l'état général fut obtenue encore par le traitement hépatique, et, en un mois, le taux des globules rouges augmenta de 700.000.

OBSERVATION VI

Mme D... Eugénie, 27 ans, employée dans une fabrique de produits chimiques.

Cette malade présentait une anémie pernicieuse à forme hémorragique contre laquelle l'opothérapie hépatique resta sans action.

Elle fut admise le 2 juillet 1930, à la Pitié, dans le service de notre maître le Dr Aubertin pour fatigue générale et anémie.

Un examen de sang pratiqué la veille avait montré en effet :

(1) A aucun moment, le diagnostic d'anémie pseudo-leucémique de Von Jacksch, Hayem et Luzet ne fut envisagé. Cliniquement, le volume relativement modéré de la rate, l'existence d'adénopathies généralisées, l'absence d'hépatomégalie semblaient s'opposer à ce diagnostic. La formule hématologique n'était pas en faveur d'un tel syndrome (leucocytose modérée, hématies nucléées peu nombreuses).

Globules rouges	890.000
Globules blancs	4.500
Hémoglobine	20 %
Valeur globulaire	1,12

Et la formule :

Polynucléaires neutrophiles	71
Méta neutro	1
Lymphocytes	10
Moyens mononucléaires	11,5
Grands mononucléaires	4,5
Myélocytes	1,5
Cellules de Turck	0,5

Depuis 2 mois cette malade se plaignait de fatigue générale, de dyspnée au moindre effort, de palpitation.

Elle eut à plusieurs reprises des syncopes et présentait, en outre, un prurit intense.

Elle a cessé son travail depuis un mois et n'a jamais fait de fièvre.

A l'examen, on est en présence d'une malade aux téguments et aux muqueuses décolorées, au visage « bouffi ». On note sur les bras, les membres inférieurs, sur le thorax et l'abdomen l'existence de taches purpuriques.

Le foie, la rate, les poumons paraissent normaux, les ganglions ne sont pas perceptibles.

On trouve à l'auscultation du cœur un souffle systolique mésocardiaque.

Les règles sont normales quoique un peu moins abondantes. La malade présente, d'autre part, des épistaxis fréquentes et une tendance marquée aux ecchymoses.

Le signe du lacet est négatif, le temps de coagulation est de 15 minutes, mais le temps de saignement est de plus de 20 minutes. Réactions de Hecht et de floculation négatives.

Rien à signaler dans les antécédents.

Au total on est en présence d'une malade ayant une anémie pernicieuse avec syndrome hémorragique. Cette femme était employée dans une usine de produits chimiques, c'est là une étiologie possible à retenir, mais sur laquelle nous n'avons pu obtenir de plus amples précisions.

On prescrit, dès l'entrée dans le service, l'ingestion de foie cru : 200 grammes par jour. Le 8 juillet, le taux de l'hémoglobine n'a pas varié, mais les hématies ont augmenté à 1.290.000.

Le 9 juillet on pratique une transfusion sanguine de 300 gr. Le 20 juillet la malade présente des gingivorragies et on remarque une éruption purpurique sur les bras et les cuisses.

Le 23 juillet 1930, l'hémoglobine a augmentée (40 %), mais le taux des globules rouges se maintient à 1.150.000.

A cette date on prescrit, sans interrompre le foie frais, l'ingestion d'ampoule d'extrait polyglandulaire (foie, rate, rein, capsule surrénale) et le 10 août on fait une nouvelle transfusion sanguine de 300 gr.

Pendant toute cette période on ne constate aucune amélioration de la formule sanguine.

Le 14 août, on trouve :

Hémoglobine	20 %
Globules rouges	720.000
Valeur globulaire	1,36
Globules blancs	6.000

Le 6 septembre :

Hémoglobine	40 %
Globules rouges	1.130.000
Valeur globulaire	1,4
Globules blancs	300

La malade quitte le service le 17 septembre 1930.

Elle revient périodiquement à la consultation du service, mais les numérations pratiquées chaque fois ne montrent aucune amélioration de l'anémie.

Le 9 octobre 1930 on trouve :

Hémoglobine	20 %
Valeur globulaire	0,85
Globules rouges	1.154.000
Globules blancs	2.450

On prescrit, outre l'ingestion de 200 gr. de foie cru, l'injection de 2 ampoules d'extract hépatique (1), la malade se fait faire une série de 10 injections.

Le 5 novembre une numération montre :

Hémoglobine	30 %
Globules rouges	1.200.000
Valeur globulaire	1,25
Globules blancs	6.600

Mais le 21 novembre, le taux des globules rouges est tombé à 905.000.

Au milieu de décembre 1930 la malade présente des ménorragies très abondantes, qui se répètent et entraînent une aggravation de l'état général.

Le 26 décembre, elle entre pour la seconde fois dans le service.

A l'examen, le foie et la rate sont normaux, la malade ne présente plus de prurit ; on ne note ni purpura ni épistaxis, ni gingivorragies, mais persistance des ménorragies.

(1) Extrait Rolland.

La numération montre :

Globules rouges	545.000
Globules blancs	3.300
Hémoglobine	10 %
Valeur globulaire	0,91

Temps de saignement : 1 h. 30. Signe du lacet nettement positif.

Temps de coagulation 10' dans les deux tubes ; irrétractilité du caillot dans un tube, ébauche de coagulation plasmatique.

On pratique une transfusion sanguine de 300 gr. et on prescrit *des injections quotidiennes de 3 ampoules d'extroit hépatique*.

Les ménorragies persistant on pratique du 29 au 31 décembre une série de 3 séances de radiothérapie splénique (200 R.).

Dès la 2^e séance de radiothérapie les ménorragies cessent ou du moins diminuent considérablement.

Le 2 janvier un examen de sang montre :

Globules rouges	620.000
Hémoglobine	10 %
Globules blancs	1.200
Valeur globulaire	1,8

Le temps de saignement a diminué et est de 55'.

Par contre le temps de coagulation est de 39' et le signe du lacet est toujours positif et précoce (3').

Le 3 janvier, transfusion sanguine de 340 gr. et du 5 au 7 janvier on refait une série de 3 séances de radiothérapie splénique.

L'état général s'aggrave, les ménorragies réapparaissent le 10 janvier et la malade est emmenée mourante dans sa famille.

Il s'agit dans ce cas d'une anémie pernicieuse dont l'évolution fut dominée par un syndrome hémorragique extrêmement grave et rebelle (1). L'opothérapie hépatique appliquée suivant les différentes méthodes : foie cru, extraits buvables et injectables fut un échec.

Les transfusions sanguines ne modifièrent pas sensiblement le syndrome anémique ; retenons l'action passagère, mais certaine de la radiothérapie splénique sur les hémorragies.

OBSERVATION VII

L. D..., 55 ans (2). Il s'agit d'un malade paralytique général, qui présenta un syndrome anémique après impaludation.

Le début de l'affection remonte à 18 mois environ, le malade présente depuis cette époque des troubles de la parole et de la mémoire.

A l'examen, on note des troubles de la parole aux épreuves classiques ; du tremblement de la langue.

Il existe un signe d'Argyll-Robertson.

Les réflexes patellaire et achilléens sont exagérés.

Bordet-Wasserman positif dans le sang.

La ponction lombaire montre : B. W. positif. Benjoin positif.

Réaction lymphocytaire nette.

Le malade est impaludé le 21 décembre 1929.

On note au bout d'un mois environ une amélioration

(1) Cette observation a été publiée in extenso dans la Thèse de Pour. (Les phénomènes hémorragiques dans les anémies pernicieuses. Paris, 1931).

(2) Cette observation nous a été communiquée par le Dr Debat. L'extrait employé est un extrait composé dont nous donnons plus loin la composition.

très sensible de l'état mental du sujet. Mais apparaît une anémie marquée avec coexistence d'une splénomégalie.

Le 10 juin 1930 on trouve :

Globules rouges	2.080.000
Hémoglobine	60 %
Globules blancs	7.200

Poids 58 kg. La rate est perceptible sur une hauteur de 12 cm. Son pôle inférieur est facilement palpable sous les fausses côtes.

A ce moment, on pratique une première série de 12 injections de 2 cm³ par jour d'extrait composé de foie, rate, rein, capsule surrénale.

Le 8 juillet, un examen de sang donne :

Globules rouges	3.200.000
Globules blancs	6.500
Hémoglobine	70 %

L'état du malade paraît s'être amélioré. Son poids est de 60 kg.

Le 1^{er} août, on pratique une nouvelle série de 12 injections de 2 cm³ d'extrait polyglandulaire.

Le 26 août 30, le taux des globules rouges atteint : 4.100.000 ; l'hémoglobine, 80 % ; les globules blancs, 7.000.

L'état général du malade s'est nettement amélioré. Poids, 61 kg. 200. Les téguments se recolorent, la rate a nettement diminuée de volume et n'est plus palpable.

CHAPITRE II

Préparation des Extraits injectables

La préparation des extraits injectables dérive directement de la préparation des extraits purifiés ingérables.

Cohn et Minot, recherchant la substance active du foie étudièrent l'influence de divers extraits sur la formule sanguine. La présence ou l'absence de réaction de la part des réticulocytes les renseignements sur la valeur de la substance administrée.

Le résultat de leurs recherches fut que les constituants protéiniques lipoidiques et carbo-hydratés peuvent être éliminés sans diminuer l'activité du principe. Ils isolèrent un produit pur, riche en azote, ne contenant, par contre, ni hydrate de carbone, ni lipoides, ni fer, dont l'activité semble due, disent ces auteurs, à une polypeptide ou une base azotée.

Ce produit est soluble dans l'eau, précipitable par l'alcool et l'acétone, insoluble dans l'éther.

Cohn et Minot ont essayés avec succès un extrait injectable. Nous n'avons pu obtenir de renseignements concernant cet extrait. La firme américaine Eli-Lilly (1) fabrique deux extraits hépatiques ingérables : l'extrait ordinaire, n° 343, indiqué dans les anémies pernicieuses et un extrait n° 55 insoluble qui contient du fer et est indiqué dans les anémies secondaires.

Ces laboratoires ont recherché l'usage hypodermique de l'extrait n° 343 qui est soluble, mais ne livrent pas encore dans le commerce de préparation injectable.

Les laboratoires Danois (2) qui préparent un extrait en poudre « Exhépa » ne fabriquent pas d'extrait injectable.

En France, nous connaissons l'extrait injectable préparé par M. A. Rolland et un extrait polyglandulaire des laboratoires Debat.

Voici la préparation de l'extrait Rolland ou « Hépatrol injectable ».

Prendre 100 k. foie de veau frais.

1° On broie le foie frais à la sortie de l'animal à l'aide d'un coupeuret mécanique.

2° On le traite par alcool à 60° plus SO^4H^2 ; $\text{pH} = 5$, on laisse macérer 24 heures.

3° On filtre pour éliminer les protéines.

(1) Lettre du 4 Mars 1931.

(2) Lettre du 13 Février 1931.

4° On évapore sous vide à 30° jusqu'à consistance sirupeuse.

5° On reprend par alcool à 90° et l'on filtre sous toluène pour éliminer les graisses et lipoides.

6° On sépare les liquides dans un appareil à décantation.

7° On fait le vide pour chasser les solvants.

8° On reprend par l'eau distillée.

9° On filtre sous l'azote.

10° On stérilise à l'abri de la chaleur par un procédé chimique.

On obtient ainsi 30 gr. d'un extrait entièrement déprotéiné et délipoidé dont 0,30 représente 1 kilo de foie de veau.

Composition :

On répartit la solution faite dans le sérum physiologique de telle sorte que :

0,018 d'extrait dans une ampoule de 2 cc. égalent 60 gr., foie de veau frais.

Voici la préparation de l'extrait Debat ou pancrinol injectable :

On part de :

60 kg. de foie.

20 kg. de rein.

20 kg. de rate.

et 0 kg. 300 de glandes surrénales.

On pulpe ces organes et on les met à macérer dans 130 litres d'alcool à 80°, préalablement addi-

tionnés de 50 cc. d'acide sulfurique concentré.

On laisse en contact pendant 24 heures en agitant fréquemment.

On filtre.

On reprend le résidu par 100 litres d'alcool à 50°

On laisse à nouveau en contact pendant 24 heures en agitant fréquemment.

On filtre à nouveau et soumet le résidu à l'action de la presse hydraulique afin de récupérer la plus grande quantité possible de liqueur extractive.

On réunit les deux filtrats et le liquide de presse.

On concentre sous vide et à basse température jusqu'à obtention d'une liqueur de densité = 1.120 qu'on laisse refroidir, filtre et additionne de quantité égale d'alcool à 97°.

On filtre à nouveau et on concentre le filtrat à la densité de 1.220.

On détermine, par l'analyse, la proportion de résidu sec de la liqueur concentrée et on l'additionne d'une quantité telle d'alcool fort que le titre de la solution soit de 80°.

On filtre et on concentre le filtrat à basse température en consistance de pâte molle que l'on dissout dans un peu d'eau distillée.

On additionne enfin la solution obtenue d'un grand excès d'alcool employé en quantité telle que le titre final du mélange soit voisin de 95°.

Le précipité obtenu est recueilli *privé d'alcool au moyen de vide* et mis en solution dans de l'eau dis-

tillée additionnée de 5 grammes de chlorure de sodium par litre en proportion telle qu'à *une ampoule de 2 cm³ correspond 20 gr. d'organes frais totaux.*

La solution est filtrée et répartie en ampoule de 2 cc. que l'on stérilise à l'autoclave à 105° pendant 20 minutes.

Composition :

Une ampoule de cm³ correspond à :

15 gr. de foie frais.

5 gr. de rate fraîche.

5 gr. de rein frais.

0 gr. 75 de capsule surrénale fraîche totale.

CHAPITRE III

Posologie

Les extraits de foie injectables peuvent être employés dans le traitement *à l'exclusion de toute autre thérapeutique*, c'est d'ailleurs la seule façon certaine de juger leur efficacité. Ce fut le cas des malades des observations I, II et VII. Ces injections se font par voie intra-musculaire. Elles sont, semble-t-il, fort bien tolérées ; nous signalerons cependant le cas du malade d'Achard et Hamburger qui accusait, dès le début, une vive douleur aux points d'injection du liquide et qui présenta même une zone inflammatoire avec suppuration.

Ces cas doivent être rares car nous ne l'avons jamais constaté chez les malades traités dans le service de M. Aubertin.

La tolérance de ces injections permet d'employer des doses d'extrait de 1 à 6 et même 8 ampoules de 2 cm³, doses qui correspondent à un *poids considé-*

nable de foie de veau frais, 400 gr. et plus, qu'il serait pratiquement impossible de faire ingérer.

C'est là un des principaux avantages de la méthode, qui peut même expliquer son efficacité.

On a conseillé également les *injections endo-veineuses d'extrait hépatique*.

M. Achard ayant constaté que, chez le chien, l'injection intra-veineuse de doses fortes d'extrait hépatique désalbuminé et délipoïdé, n'amenait d'autres incidents qu'une chute passagère de la tension artérielle, pratiqua chez un malade présentant une anémie post-hémorragique des injections intra-veineuses de 1/2, 1, 2, puis 4 cm.³ d'extrait sans provoquer de phénomènes réactionnels.

Ce traitement amena une réparation rapide de l'anémie qui fut interrompue par la répétition des hémorragies.

Nous n'avons pas l'expérience de cette thérapeutique que M. Achard conseille de généraliser.

L'administration d'extrait de foie injectable ne saurait cependant exclure les autres thérapeutiques. Les injections d'extraits peuvent être *associées à l'ingestion de foie cru ou d'extraits buvables*.

Dans l'observation rapportée par Aubertin et Voilemin (1), le taux des globules rouges augmenta rapidement par les injections d'extrait, mais se fixa autour de 1.900.000, et c'est par l'ingestion de foie

(1) Observation I.

cru que le nombre des hématies atteint une valeur normale.

Cette thérapeutique associée a d'ailleurs été appliquée dans les observations I, III, IV, V et VI.

Rappelons que Minot et Murphy prescrivent avec le foie de veau un régime riche en vitamines et en fer.

Viande rouge : 125 grammes.

Légumes verts : 500 grammes.

Fruits frais.

Peu d'aliments hydrocarbonés.

Lait : 240 grammes.

Graisse : 70 grammes au maximum.

Cette alimentation fournit 2.500 calories environ.

Les *transfusions sanguines* seront également associées avec fruit; bien que Minot et Murphy recommandent de les éviter dans ce cas, P.-E. Weil en conseille vivement l'usage chaque fois que l'état général en indique l'emploi.

Il en est de même de *l'insulinothérapie* pratiquée selon la méthode de Walinski (injection de 5 à 20 unités d'insuline avant le repas).

P.-E. Weil a publié des observations fort démonstratives de l'action comparée de ces diverses thérapeutiques chez des malades traités sans grands résultats par les transfusions et l'insuline; par exemple, l'adjonction de la méthode de Whipple amena la guérison de l'anémie.

Enfin, récemment, à la suite des travaux de Castle

de Boston, on a essayé l'opothérapie gastrique dans l'anémie pernicieuse.

Castle et d'autres auteurs ont obtenu ainsi des améliorations du syndrome anémique.

Notre malade de l'observation IV prit pendant 1 mois un extrait gastrique qui resta sans action.

Castle cite lui-même deux malades anémiques qui réagirent mal au traitement gastrique et qui furent ensuite nettement améliorés par l'opothérapie hépatique.

Le traitement hépatique doit être poursuivi de façon régulière, son interruption entraîne une chute rapide du taux des globules rouges.

Même après guérison de l'anémie, on prescrira des « doses d'entretien » de foie de veau, soit 250 grammes de foie cru trois fois par semaine, soit ingestion ou injection quotidienne d'extrait à des doses modérées.

Les récurrences d'anémie pernicieuse réagissent en effet beaucoup plus difficilement au traitement hépatique.

Enfin, nous insistons sur la nécessité de suivre, l'action de l'hépatothérapie par des examens bi-hebdomadaires de la formule sanguine. Ces examens permettent de contrôler l'efficacité de l'extrait employé, de diminuer la dose quotidienne de foie dans le cas, assez rare, où apparaît une polyglobulie sous l'action d'un traitement prolongé.

CHAPITRE IV

Indications

Nous nous sommes limités à l'étude de l'action des extraits hépatiques injectables dans les anémies. Nous rappellerons cependant que ces extraits ont été utilisés récemment par MM. Marcel Pinard et Corbillon dans le traitement d'une érythrodermie arsenicale et par MM. Villaret, Haguenau, Wallich et Bernal dans le traitement d'une insuffisance hépatique d'origine chloroformique.

Ces extraits présentent dans les anémies les mêmes indications générales que le foie de veau cru.

I) DANS LES ANÉMIES APLASTIQUES, c'est-à-dire sans signe de régénération globulaire, l'action de l'hépatothérapie est nulle. De tels syndromes sont de constatation rare, plusieurs cas en ont cependant été rapportés récemment.

Deschamps, Mourrut et Baize ont présenté il y a peu de temps 2 observations d'anémie aplastique

cryptogénétique avec absence de déformations globulaires de polychromatophilie et d'hématies nucléées.

L'un de ces malades, intolérant au foie cru, fut soigné par un extrait hépatique, des transfusions sanguines et des injections d'insuline. Cette thérapeutique maintint pendant quelque temps le taux des hématies autour de 1.100.000, puis brusquement le nombre des globules rouges tomba à 800.000, puis 590.000. L'autre malade présentait une anémie à forme aiguë fébrile avec 250.000 globules rouges. Le traitement (transfusion et ingestion quotidienne de 200 grammes de foie fut un échec, on arriva à une déglobulisation progressive, le dernier examen montra 466.000 hématies.

Marquézy et P. Flandrin ont rapporté récemment 2 cas d'anémie pernicieuse aplastique aiguë fébrile chez l'enfant.

L'un de ces cas nous intéresse particulièrement, car on fit en outre des *injections d'extrait hépatique*.

Il s'agissait d'un enfant de 4 ans entré à l'hôpital Trousseau avec une température à 40° et une anémie considérable. Globules rouges, 930.000. Hémoglobine, 25 %. Valeur globulaire, 1,34. Globules blancs, 7.200.

1 hormoblaste pour 200 leucocytes

Polynucléaires, 23 %.

Mononucléaires, 77 %.

Anisocytose extrêmement discrète, pas de poïkilocytose, pas d'hématies nucléées.

En outre, épistaxis, signes du lacet positif, 129.400 hémato blastes.

On fit à ce malade 6 transfusions sanguines de 60 à 140 cm.³ et 4 injections intra-musculaires de 20 à 80 cm.³ de sang maternel. Le foie cru n'était pas toléré. On le remplaça par un extrait buvable, puis on ajouta *des injections quotidiennes de 1 cm.³ d'extrait Rolland* ; enfin, tardivement, on y adjoint l'insulinothérapie à la dose de 10 unités.

Le taux des hématies remonta passagèrement à 1.320.000, puis retomba à 1.020.000, enfin 800.000. L'évolution de la maladie se fit en 18 jours.

Il semble d'ailleurs que l'amélioration passagère que l'on constate parfois au cours de ces anémies pernicieuses rattache celles-ci à des *formes hypoplastiques* décrites par Chauffard avec réaction médullaire faible (un peu de poïkilocytose et de polychromatophilie, rares hématies nucléées et quelques myélocytes).

II) L'ANÉMIE PERNICIEUSE COMMUNE PLASTIQUE est beaucoup plus fréquente, il faut en rechercher toujours des caractères hématologiques : Anisocytose, poïkylocytosé, polychromatophilie, formule leucocytaire habituellement normale. Myélocytose légère. Hématies nucléées de 1 à 5 pour 100 leucocytes. Hématoblastes en quantité normale. Coagulation normale.

A) LES ANÉMIES GRAVES DONT ON CONNAIT LA CAUSE sont justiciables avant tout d'un traitement étiologique, mais même dans ces cas la méthode de Whipple aura souvent une action favorable contre le syndrome anémique.

M. Aubertin a observé une anémie chez un malade atteint d'un cancer digestif inopérable, qui fut améliorée par le traitement hépatique.

Nos malades (obs. V et VII) qui présentaient vraisemblablement une anémie d'origine palustre furent également améliorés par le foie et les extraits.

B) C'EST SURTOUT DANS LES ANÉMIES PERNICIEUSES CRYPTOGÉNÉTIQUES DU TYPE ANÉMIE DE BIERMER que la méthode de Whipple a donné les meilleurs résultats.

Mais l'ingestion de foie cru s'est heurtée à des intolérances, à des contre-indications qui font ressortir tout l'intérêt que peuvent présenter dans ces cas les extraits injectables.

1) INTOLÉRANCE AU FOIE FRAIS.

a) *L'intolérance digestive* au foie cru est fréquente, elle se manifeste par des vomissements allant parfois jusqu'au rejet de toute alimentation, par de la diarrhée et par suite une altération de l'état général et de l'amaigrissement.

Cette intolérance est presque la règle chez les malades présentant des cancers de l'estomac ou ayant simplement une achylie gastrique.

Chez le malade rapporté dans l'observation n° I, l'intolérance au foie cru cessa quand celui-ci fut remplacé par un extrait injectable, et phénomène plus intéressant, les troubles digestifs ayant disparu, on put reprendre, par la suite, l'ingestion de foie de veau cru.

b) *Les infections graves intercurrentes* sont des causes fréquentes de rechutes des anémies pernicieuses. Ce fait déjà signalé par les auteurs américains apparaît tout à fait caractéristique dans une observation de MM. Etienne Bernard et Desbusquois.

Le malade présentait une anémie à 750.000 S R, il fut traité par le foie de veau frais (200 gr. par jour). En moins de 2 mois les globules rouges montèrent à 3.600.000, mais un épisode fébrile transitoire dû à une bronchite, amena une baisse passagère des globules rouges de 1.400.000.

Le malade de MM. Achard et Hamburger, rapporté dans l'observation II présenta également au cours d'une suppuration cutanée une baisse légère et non durable des globules rouges.

M. Etienne Bernard rapprochent l'inactivité de l'opothérapie hépatique dans ces cas de l'échec de l'insulinothérapie dans le diabète au cours des pyrexies. Il semble bien, également, qu'une température élevée entraîne fréquemment *l'intolérance digestive* au foie frais et que certaines pyrexies nécessitant un régime alimentaire réduit obligent à *interrompre le*

foie frais. Les extraits de foie injectables qui permettent de ne jamais cesser le traitement, nous paraissent présenter dans ces cas des avantages incontestables.

2) CONTRE-INDICATIONS DU FOIE FRAIS.

a. *L'existence d'une anémie urémique* ou la co-existence d'une *azotémie* contre-indiquent pour la plupart des auteurs l'ingestion de foie cru.

C. Lian et Mlle Heimann ont publiés cependant les observations de 5 malades brightiques ou hypertendus simples traités par le foie sans accidents.

L'un de ces malades brightiques présentait une azotémie au-dessus de 1 gramme.

Deux autres hypertendus avec accident d'insuffisance ventriculaire gauche présentaient une azotémie légère.

2 autres anémiques avaient l'un une azotémie légère l'autre au-dessus de 1 gramme.

Chez ces malades, l'administration de foie de veau frais amena chez deux d'entre eux, dont l'azotémie avait baissé par un régime hypoazoté une fixation de l'urée sanguine.

Chez deux autres une baisse de l'azotémie.

Ces auteurs concluent : dans une anémie une azotémie légère de 50 cg. ou même moyenne de 1 gr. ne contre-indique pas la méthode de Whipple, cette thérapeutique en améliorant l'état général favoriserait la baisse de l'urée sanguine.

MM. Labbé, Boulin, Justin-Besançon et Gouyen, ont également employé le foie de veau chez une malade opérée de fibrome utérin et présentant une anémie à 1 million de globules rouges et une azotémie à 0 gr. 90 avec insuffisance ventriculaire gauche. L'anémie a été améliorée à 3000.000 de globules rouges, l'état général également, mais l'azotémie est passée de 0 gr. 90 à 1 gr. 27.

A côté de ces cas non défavorables, nous signalerons des observations nettement hostiles à l'ingestion de foie cru chez les azotémiques.

Peterson (R) rapporte un cas d'anémie gravidique dans lequel le traitement hépatique dut être interrompu en raison de l'apparition d'une albuminurie et de l'augmentation de la tension artérielle.

Cet auteur rappelle que, dans une publication antérieure, Newburgh et Curtiss ont remarqué que de toutes les protéines expérimentées sur le rat blanc, celle du foie s'est montrée la plus néphrotoxique.

Il recommande l'examen répété des urines, le dosage de l'urée sanguine et la prise de la tension artérielle chez des anémies gravidiques auxquelles on donne du foie de veau frais à haute dose.

b) *Le terrain arthritique* semble, dans une certaine mesure, contre-indiquer l'ingestion de foie cru, c'est du moins ce que semble montrer l'intéressante observation publiée par Arloing et Fernand, de Lyon.

Ces auteurs ont rapporté un cas d'anémie grave

traitée par la méthode de Whipple. Le syndrome anémique fut amélioré ; Le taux des globules rouges passa de 2.500.000 à 4.300.000, la valeur globulaire de 0,65 à 1,20, les plaquettes augmentèrent, le taux des leucocytes baissa de 14.000 à 5.000 avec retour à une formule leucocytaire normale.

Cependant on constata l'apparition d'accidents à type goutteux : déterminations articulaires, péri articulaires, œdèmes, fluxion du tissu cellulaire péri-veineux. Ces accidents furent attribués au terrain arthritique à foie défaillant présenté par le sujet.

Au cours de 3 cures fractionnées, la susceptibilité du foie passa de 200 grammes par jour pendant 7 semaines à 125 grammes pendant 17 jours et 58 grammes pendant 15 jours. L'ingestion de viande ou de rognon de veau amena un choc avec retour des accidents locaux déjà décrits.

L'ensemble de ces manifestations entraînèrent des accidents d'allure phlébitique localisés au membre inférieur gauche.

3) NÉCESSITÉ DE DOSES ÉLEVÉES DE FOIE.

Les extraits de foie injectables permettant de faire absorber des doses quotidiennes correspondant à un poids considérable de foie frais paraissent indiqués dans les formes d'anémie de Biermer compliquées et fréquemment rebelles à la méthode de Whipple. Ils peuvent être associés avec fruit au foie frais ou aux extraits ingérables.

a) *Les anémies pernicieuses à forme hémorragique* semblent particulièrement rebelles au traitement hépatique. Cet échec que nous avons observé chez notre malade de l'observation VI apparaît relativement fréquent dans une thèse faite récemment dans le service de notre maître le Docteur Aubertin sur les phénomènes hémorragiques dans les anémies pernicieuses (1).

Nous rappellerons cependant le cas d'un malade observé par Mondon qui présentait un syndrome hémogénique et une anémie perniciouse d'étiologie restée obscure malgré la présence dans les selles de parasites et d'une éosinophilie sanguine à 7 %. Ce malade fut nettement amélioré par la méthode de Whipple, mais subit également un traitement antiparasitaire.

b) *Neuro-anémie.*

On a beaucoup discuté de l'action de l'hépatothérapie dans le syndrome neuro-anémique. Peut-on espérer des améliorations par le *traitement hépatique intensif*? M. Fiessinger, dans son livre, rappelle à ce sujet un certain nombre de publications et y joint deux cas personnels. Plus récemment, M. Chiray a publié un cas, observé par Dimitracoff, d'anémie avec syndrome neurologique à forme pseudo-tabétique amélioré par la méthode de Whipple.

(1) Pour Thi. Paris, 1931.

Certaines observations montrent des résultats favorables, rarement régression importante du syndrome neurologique, mais fixation avec persistance fréquente de l'ataxie, des paresthésies de l'hyperréflexivité tendineuse; du signe de Babinski. D'autres sont des échecs; amélioration fréquente de l'anémie, mais évolution fatale du syndrome neurologique.

C.-C. Ungly et M. Suzman publient une statistique portant sur 61 malades présentant un syndrome neuro-anémique. Parmi ces malades, 30 reçurent du foie de veau, 31 reçurent d'autres thérapeutiques à l'exclusion du foie. Chez les premiers, 17 furent améliorés et 5 moururent; chez les seconds, aucun ne fut amélioré, et 28 moururent.

Il nous a paru intéressant de relire à ce sujet les observations que publia Pierre Mathieu dans sa thèse sur les syndromes neuro-anémiques (travail écrit avant l'introduction de la méthode de Whipple). Sur sept observations, 4 moururent et l'évolution de leur affection se fit en une durée variant de 5 à 21 mois.

Un cinquième présenta un syndrome nerveux fruste qui guérit par des transfusions.

Les deux autres dont l'on présentait un syndrome de paraplégie spasmodique pur et l'autre une polynévrite n'étaient suivis que depuis 4 mois.

Au total, le traitement hépatique peut, en améliorant le syndrome anémique, influencer favorablement les symptômes médullaires au début de leur

organisation. Il est sans action sur les altérations spinales anciennes, profondes, organisées. Mais, même dans ces cas, il semble enrayer et quelquefois même fixer l'évolution de la complication nerveuse.

Ce traitement hépatique paraît être à ce point de vue supérieur à tout autre thérapeutique. Certains malades, comme celui de L. H. Masson, furent traités sans succès par des transfusions et ne furent améliorés que par l'hépatothérapie.

c) Il est enfin des anémies qui réagissent mal, à la méthode de Whipple ces formes classiques que nous allons étudier sont dites *hépatorésistantes*.

Ces échecs concernent uniquement les anémies du type Biermer et on ne peut parler d'hépatorésistance véritable au cours de certains syndromes anémiques *qui ne sont pas typiquement Biermériens*.

C'est le cas d'un malade étudié par P.-E. Weil qui présentait une anémie grave à 800.000 G. R. avec grosse rate, gingivorragies, ecchymoses. Temps de saignement, 26' et 19'. Temps de coagulation, 56' et 59' irrétractilité du caillot.

Ce malade fut traité sans succès par 200 grammes quotidiens de foie bouilli, des extraits hépatiques et des transfusions, le syndrome hémorragique s'aggravant emporta le malade. L'évolution dura 2 mois.

P.-E. Weil remarque lui-même qu'il s'agit plutôt là d'une aleucie hémorragique ou panmyélophthisie.

L'interruption brusque du traitement hépatique ou même la cessation totale de foie après guérison

apparente de l'anémie est très souvent une cause de récédive et d'hépat-résistance ultérieure.

La malade de l'observation IV en est un exemple.

P.-E. Weil a rapporté également à la Société Médicale des Hôpitaux le cas d'un malade de 54 ans présentant une anémie cryptogénétique à 1.028.000 qui fut améliorée au bout de 4 mois par l'ingestion de foie cru et d'extrait, des transfusions répétées, des injections d'insuline. Les globules rouges montèrent à 2.700.000. Ce malade cessa tout traitement pendant 3 mois, il revint avec une anémie à 1.920.000 qui évolua, malgré la même thérapeutique, comme une anémie aplastique et se termina par la mort au bout de 1 mois $\frac{1}{2}$. Dans une autre étude, P.-E. Weil cite l'observation d'un malade, ancien spécifique présentant une anémie pernicieuse plastique à 1.250.000 G. R. Le foie seul fut sans action, mais on obtint une amélioration notable en y associant l'insuline (30 minutes par jour), des transfusions sanguines de 250 à 300 grammes. En deux mois, le taux des hématies atteint 2.700.000, le poids augmenta de 9 livres.

Ce malade partit à la campagne et cessa tout traitement.

Il revint au bout de 2 mois avec une anémie à 1.920.000 G. R. contre laquelle l'hépatothérapie et les transfusions restèrent sans action. En un mois, les globules rouges tombèrent à 790.000 et le malade mourut.

A propos de la nécessité des *doxes d'entretien* de

foie après guérison de l'anémie, M. Fiessinger cite un malade de Minot qu'il a observé lui-même et qui présentait 3 ans auparavant une anémie à 1.500.000 G. R. qui fut guérie en 18 mois avec une polyglobulie à 5.211.000. Ce malade continue sans arrêt son traitement par des extraits de foie, car l'anémie reparaît dès qu'il suspend son traitement plus de 10 jours.

Les doses insuffisantes de foie cru sont parfois des causes d'échec de cette thérapeutique. Minot et Murphy conseillent l'administration quotidienne de 150 à 200 grammes de foie frais dans les cas habituels. Schulten pense que l'on peut parler d'hépatorésistance si au bout de 2 semaines on n'a obtenu aucune amélioration avec des doses quotidiennes de 500 grammes de foie.

Cette dose nous paraît tout à fait impossible prescrire ; il y a donc intérêt à associer le foie frais aux extraits ingérables, mais surtout injectables.

Nombre d'auteurs, et en particulier Lemaire de Louvain, ont insisté récemment sur l'activité inconstante de certains extraits hépatiques. Ces faits sont à connaître et ne doivent pas faire considérer des anémiques traités ainsi comme hépatorésistants.

Enfin, nous avons déjà signalé que certaines anémies résistantes au foie seul pouvaient être améliorées par un traitement associé, transfusion sanguine, insulinothérapie.

L'hépatorésistance véritable apparaît, au cours des anémies de Biernier, comme relativement rare. Certains cas en ont été signalés, en particulier par P.-E. Weil, Hampson. Dans un cas observé par Minot et Murphy (dans lequel on pouvait incriminer d'autre part une administration irrégulière du foie), la courbe de la glycéline montra un trouble de la glycorégulation.

Liotta, à propos d'un cas personnel, conclut que l'échec de l'hépatothérapie est dû en partie à une diminution de l'activité des organes hématopoiétiques et d'autre part à un trouble endocrinien.

Les bons résultats obtenus finalement par l'association de l'insuline au foie semblent fortifier cette conception.

CHAPITRE V

Modifications sanguines sous l'action du Traitement hépatique

Les modifications sanguines au cours de l'opothérapie hépatique d'une anémie pernicieuse sont importantes à connaître pour suivre l'évolution de l'anémie sous l'action de ce traitement et, partant, pour juger de l'activité de la thérapeutique employée.

Nous étudierons comme le font MM. N. Fiessinger et G. M. Laur :

- La crise réticulocytaire ;
- La réparation quantitative ;
- La réparation qualitative ;
- Le retentissement sur la série blanche ;
- Le retentissement sur la bilirubinéline.

1) LA CRISE RÉTICULOCYTAIRE.

La nature des hématies granuleuses n'est pas encore bien déterminée; Hayem les avait décrites depuis longtemps dans la crise hématoblastique qui survient après les grandes hémorragies ou au cours de certaines anémies d'origine infectieuse (pneumonie, scarlatine, typhoïde). Ces hématies granuleuses furent également décrites par MM. Chauffard et N. Fiessinger comme stigmate sanguin des ictères hémolytiques.

Minot, Murphy et Stetson signalent que la première manifestation de l'efficacité du régime par le foie consiste dans une « crise réticulocytaire » qui se montre du 4^e au 7^e jour.

Elle se traduit par une augmentation brusque et considérable du nombre des hématies granuleuses qui atteint 15 à 20 %.

Cette réaction spéciale ne dure que quelques jours et s'accompagne parfois d'une augmentation des hématies polychromatophiles et même de la présence des globules rouges à noyaux. Cette crise décroît pour tomber au chiffre primitif le 21^e jour. La crise réticulocytaire est proportionnelle d'une part à l'intensité de l'anémie, d'autre part à la quantité de foie absorbé.

Davidson (L.S.P.) et Mc Crie (S. M.) ajoutent à ces notions celle de la modification de grandeur des hématies granuleuses.

Avant le traitement, celles-ci mesurent 9 à 12 μ ; après l'ingestion de foie, leurs dimensions se rapprochent de celles des G. R. normaux.

2) RÉPARATION QUANTITATIVE.

L'augmentation des globules rouges suit rapidement la crise réticulocytaire. Cette augmentation est lente et progressive, elle atteindra rarement, comme le signale Means, 1 million par semaine, mais en moyenne le taux des G. R. doit passer de 1 à 3 millions en 3 semaines.

3) RÉPARATION QUALITATIVE.

La récupération hémoglobinique suit l'augmentation du nombre des globules rouges, d'où baisse constante de la valeur globulaire.

En même temps, les globules rouges présentent des modifications morphologiques ; anisocytose et poïkylocytose tendent à disparaître, bien qu'il persiste pendant longtemps des mégaloctytes.

Une crise hématoblastique suit de 5 à 10 jours la crise réticulocytaire, cette crise est de courte durée et le nombre des globulins retombe rapidement à un chiffre normal.

4) RETENTISSEMENT SUR LA SÉRIE BLANCHE.

Minot et Murphy ont montré qu'au moment de l'augmentation des G. R. se produit une leucocytose

avec augmentation des polynucléaires neutrophiles. M. Aubertin a insisté à plusieurs reprises sur la fréquence de l'éosinophilie sanguine au cours du traitement de l'anémie pernicieuse par la méthode de Whipple. Dans une observation qu'il rapporte d'un malade anémique nettement amélioré par cette thérapeutique, le taux des éosinophiles s'éleva en deux mois à 31 %.

M. Aubertin note qu'il s'agit là d'un élément de pronostic favorable, car toujours cette élévation accompagne et souvent précède une augmentation considérable des globules rouges au-dessus de 3.500.000. Cette éosinophilie est relativement tardive, elle suit la réticulocytose, c'est seulement après la quatrième semaine qu'elle atteint un chiffre notable.

Enfin, on a remarqué la disparition des myélocytes granuleux et déviation de la formule d'Arthen vers la droite.

5) RETENTISSEMENT SUR LA BILIRUBINÉMIE.

Toutes les anémies pernicieuses s'accompagnent d'hyperbilirubinémie. S. Dyke et Mlle Grenier ont constaté qu'après la crise réticulocytaire se produirait une baisse rapide de la bilirubinémie.

6) Enfin Van Caulaert, étudiant les MODIFICATIONS PHYSICO-CHIMIQUES DU SANG dans l'anémie pernicieuse, a montré que la réserve alcaline primitivement augmentée tombait au-dessous de la normale sous

l'action du traitement hépatique, tandis que le pH et la tension de CO^2 alvéolaire d'abord déterminés revenaient à un chiffre normal. Ce déséquilibre acido-basique justifie pour cet auteur l'insulinothérapie.

Modification des signes cliniques du Syndrome anémique

Les signes généraux des anémies s'améliorent rapidement sous l'action de l'opothérapie hépatique.

La pâleur, la dyspnée, la tachycardie disparaissent. L'appétit revient et on note de façon constante l'augmentation du poids.

Les souffles cardiaques, la glossite disparaissent également mais *l'anachlorhydrie persiste* et on la retrouve encore chez des malades 4, 5 ans après guérison de leur anémie.

Conclusions

1) L'opothérapie hépatique, par voie intra-musculaire, est efficace dans les anémies graves.

2) Ce mode de thérapeutique ne comporte aucune contre-indication. Il permet d'introduire rapidement des doses fortes d'extrait qui correspondent à des quantités considérables, 350 à 400 grammes de foie frais.

3°) L'administration d'extrait par voie parentérale est particulièrement utile dans l'intolérance digestive au foie cru. Elle est préférable à l'ingestion chez des malades azotémiques ou arthritiques.

4°) Les extraits hépatiques injectables peuvent être associés à l'ingestion de foie frais ou d'extraits, comme d'ailleurs aux transfusions sanguines et à l'insulinothérapie.

Ce traitement hépatique, intensif semble indiqué dans les anémies qui s'accompagnent d'un syndrome hémorragique ou neurologique et dans les anémies résistant au seul foie frais.

Vu, le Doyen,

Vu, le Président,

BALTHAZARD.

M. LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

CHARLETY.

Bibliographie

- ACHARD C. et HAMBURGER M. — L'opothérapie hépatique par voie parentérale dans le traitement des anémies graves. — *Presse Méd.*, 20 sept. 1930.
- AITOFF (W.) et G. LOEY. — *Presse Méd.*, 30 avril 1927.
- ARLOING et FERNAND. — Accidents à type goutteux chez un malade traité par la méthode de Whipple. — *Congrès de Médecine de Montpellier*, oct. 29.
- AUBERTIN CH. et VOILLEMIN. — Anémie pernicieuse traitée par des injections intra-musculaires d'extrait hépatique. — *Soc. Méd. Hôp. Paris* du 9 mai 1930, p. 749.
- AUBERTIN CH. — Traitement des anémies graves. — *Traité de Vidal*, T. IX, p. 165.
- AUBERTIN CH. et M. POUMAILLOUX. — Anémie pernicieuse traitée exclusivement par le foie. — *Soc. Méd. Hôp. Paris* du 1^{er} juin 1928, p. 913.
- AUBERTIN CH. et JEAN LEREBoullet. — Eosinophilie au cours du traitement de l'A. P. par la méthode de Whipple. — *Congrès de Médecine de Montpellier*, octobre 1929, et *Science Méd. pratique*, 1^{er} février 1930, p. 86.
- BERNARD ET. et DESBUCQUOIS. — Rôle de l'infection dans le traitement de l'A. P. par la méthode de Whipple. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 27 janvier 1928, p. 69.

- BLASCHY R. — Efficacité du traitement au foie de veau sur les symptômes spinaux de l'anémie pernicieuse. — *Münchener Medizinische Wochenschrift.*, 31 janvier 1930, p. 183.
- CASTLE et TOWNSEND. — Opothérapie gastrique dans le traitement des anémies. — *Americ. Journal of Med. sc.*, déc. 1929.
- COHN, MINOT, FULTON, ULRICH, SARGENT, WEARE et MURPHY. — The nature of the material in liver effective in pernicious anaemia. — *Journal of Biology Chemists*, juillet 1927.
- GROUZON O. — Syndromes neuro-anémiques. Remarquable effet thérapeutique obtenu par la méthode de Whipple. — *Revue Neurologique*, T. II, 1927, p. 20.
- Syndrome neuro-anémique. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 17 mai 1929, p. 633.
- DAVIDSON L. S. P. et Mc GREE (J. H.). — The phenomenon of reticulation and the alteration of the blood corpuscles after liver therapy. — *Lancet*, 1928, T. II, p. 1014.
- DAVIDSON (L. S. P.). — L'anémie pernicieuse, recherches expérimentales et cliniques. — *Le Sang*, n° 3, 1929, p. 277.
- DEREUX. — Syndrome neuro-anémique. — *Soc. Méd. Hôp.*, 3 mai 1929, p. 577.
- DESCHAMPS (P. N.) et MOURRUT. — Un nouveau cas d'anémie aplastique cryptogénétique. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 16 janvier 1931.
- DESCHAMPS (P. N.) et BAIZE. — Anémie aplastique cryptogénétique à forme aiguë fébrile. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 16 janv. 1931.
- DIMITRACOFF (C.). — Un cas de syndrome neuro-anémique traité par la méthode de Whipple. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 24 janvier 1930, p. 97.

- DYKE (S.) et GREENER (J.). — The reticulocyte crises and the serum in P. A. — *The Lancet*, 25 mai 29, p. 1068.
- FIESSINGER (N.) et CASTERAN. — Traitement de l'A. splénique par ingestion de foie de veau cru. — *Soc. Méd. des Hôp.*, Paris, 29 juillet 1927.
- FIESSINGER (N.) et LAUR (C. M.) — Les modifications sanguines sous l'effet de la cure de Whipple dans les anémies pernicieuses. — *Annales de Méd.*, 1930, T. XXVII, p. 132 et bibliographie.
- FIESSINGER (N.). — Anémie, traitement par la méthode de Whipple. — G. Doin, éditeur.
- FONTÈS et THIVOLLE. — Traitement des anémies par les injections d'acides aminés hématogènes. — *Le sang*, décembre 1930.
- HAMPSON (A. C.). — A case of pernicious anæmia not responding to liver treatment. — *The Lancet*, n° 1, 1930, p. 22.
- HARVIER (P.) — La thérapeutique en 1930. — *Paris-Médical*, 6 déc., 1930.
- HAYEM (G.). — Remarques sur les modifications du sang produites par la cure de foie ou de ses extraits dans les anémies. — *Soc. Méd. Hôp.* Paris 26 oct. 1928.
- JACQUET (P.) et DESBUCQUOIS. — Syndrome neuro-anémique traité par l'ingestion de foie. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 18 janvier 1929.
- KRAUSE. — Echec de l'hépatothérapie dans les manifestations nerveuses de l'anémie pernicieuse. — *Klinische Wochenschrift. Berlin*, 19 nov. 1929.
- LABBÉ (M.), BOULIN (R.), JUSTIN-BESANÇON et GOUYEN. — Les effets de l'opothérapie hépatique dans une anémie grave post-hémorragique chez une azo-

- témique. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 6 février 1929, p. 232.
- LIAN (C.) et Mlle V. HEIMANN. — Le traitement de Whipple dans l'anémie des azotémiques. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 18 janvier 1929, p. 93.
- LIOTTA. — Anémie pernicieuse résistante au traitement hépatique. — *Riforma Medica Naples*, 30 novembre 1929, p. 1615.
- MARQUÉZY et P. FLANDRIN. — Deux cas d'anémie pernicieuse aplastique aiguë fébrile chez l'enfant. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 janv. 1931.
- MASSON (L.). — Syndrome neuro-anémique amélioré par l'hépatothérapie. — *Journ. of Am. Méd. Assn.*, 1928, p. 1527.
- MATHIEU Pierre. — Etude clinique et anatomo-pathologique des syndromes neuro-anémiques. — *Thèse Paris* 1925.
- MINOT (G. R.) et MURPHY (W. P.). — Treatment of pernicious anemia by a special diet. — *Journ. of Amer. Med. Assoc.*, 14 août 1926, T. LXXXVII, p. 470.
- MINOT, MURPHY et STETSON (R. P.). — The response of the reticulocytes particularly in pernicious anemia. — *Am. Journ. Méd. Sc.*, 1928, T. CLXXV, n° 5.
- MINOT, MURPHY et (E. J.) COHN. — Le traitement de l'A. P. par un régime riche en foie ou par un extrait de foie. — *Ann. de Méd.*, t. 23, p. 319, avril 1928.
- MONDON (H.). — Syndrome hémogénique avec anémie grave de type pernicieux traité par la méthode de Whipple. — *Soc. Méd. Hôp., Paris*, 12 octobre 1928.

- Un cas d'A. P. ayant résisté au traitement hépatique. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 11 oct. 1929.
- NEWBURGH et CURTISS. — Production de lésion rénale chez le rat par la protéine du régime. — *Arch. int. méd.*, n° 42, p. 801, déc. 1928.
- NOBÉCOURT. — Extrait de foie dans le traitement des anémies. — Leçon clinique à l'Hôpital des Enfants-Malades, 2 juin 1928.
- PETERSON (R.), FIELD (H.) et HAROLD S. MORGAN. — Liver treatment in the pernicious anaemia of pregnancy. — *Journ. of Amer. Med. Assoc.*, 22 mars 1930, T. 94, p. 839.
- PIRERA ALFONSO. — *Revue « Il Tomasi »*, 26-30 sept. 1912.
- PINARD (Marcel) et CORBILLON. — Discussion Blum. Erythrodermie arsenicale. Amélioration rapide par des injections fortes d'extraits hépatiques. — *Bull. Société dermatologie et syphiligraphie*, 15 janvier 1931.
- SCHULTEN H. — Causes d'échecs du traitement hépatique dans l'anémie pernicieuse. — *Münchener medizinische wochenschrift, Munich*, 10 janvier 1930.
- TZANCK. — Traitement des anémies graves par les extraits hépatiques. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 6 juillet 1928.
- VAN CAULAERT. — *Gazette des Hôpitaux*, 26 mars 1928, n° 25.
- VÉRAN P. — Le traitement actuel de l'anémie pernicieuse. — *Revue de Médecine*, 1929, p. 325 et bibliographie.
- VILLARET, HAGUENAU, WAILICH et BERNAL. — Un nouveau cas de tétanos grave traité par la méthode de Dufour (insuffisance hépatique chloroformi-

que traitée par l'injection d'extrait de foie). —
Soc. Méd. Hôp. Paris, 23 janvier 1931.

WEIL P.-E. — Discussion Fiessinger, Léon Tixier, Monier-Vinard. Un cas d'anémie résistant au traitement hépatique. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 12 avril 1929, p. 445.

— *Le Sang*, n° 3, 1928.

— Les cas d'anémies biermériennes résistant au traitement hépatique. — *Le Sang*, n° 4, 1929, p. 425.

WHIPPLE (G.-H.), HOOPER (C. N.) et ROBSCHT-ROBBINS (F. S.) — Blood regeneration following simple anaemia. Influence of meat liver and various extractives alone or combined with standard diets. — *Amer. Journ. of Physiol.*, sept. 1930, t. LIII, p. 236.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	13
Chapitre I.	
Observations cliniques	16
Chapitre II.	
Préparation des extraits	48
Chapitre III.	
Posologie	53
Chapitre IV.	
Indications thérapeutiques	57
Intolérances au foie cru	60
Contre-indications au foie cru.....	62
Nécessité de doses élevées de foie	64
Chapitre V.	
Modifications sanguines sous l'action de l'hépatothérapie	71
Conclusions	77
Bibliographie	79

Limoges, Imprimerie Commerciale Perrette

